



KOAH TEDAVİSİNDE İLAÇ SEÇİMİ

Dr. Esra Erta Yazar

İstanbul Aydın Üniversitesi Uygulama Hastanesi

Solunum Buluşmaları Gaziantep

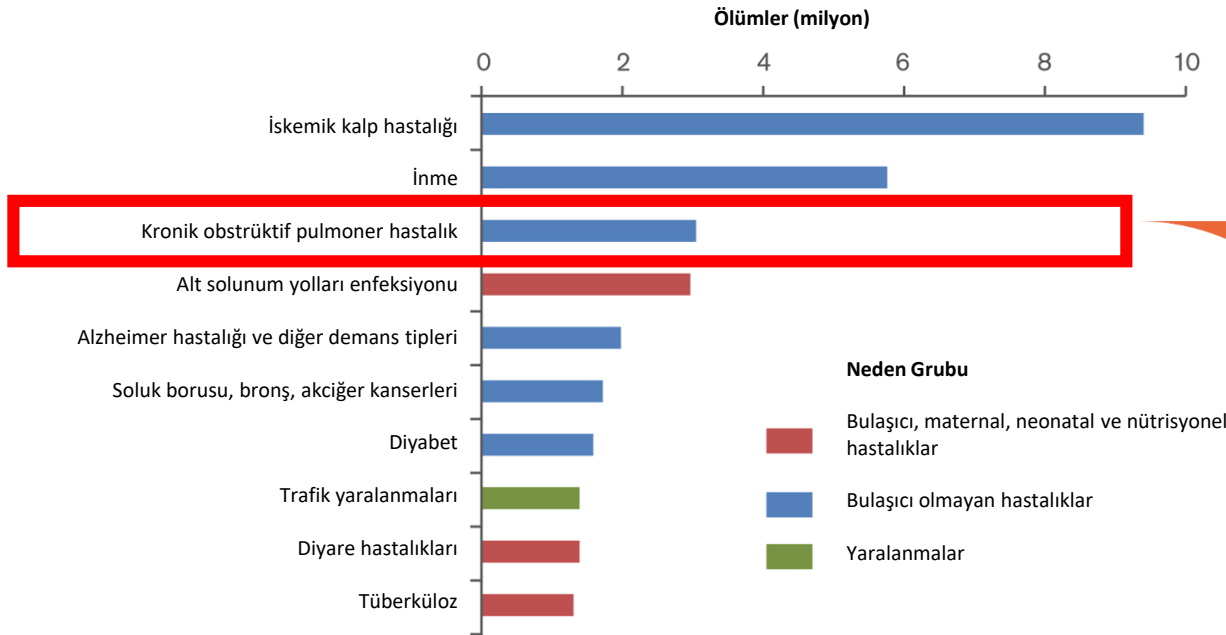
GÜNCEL GÖĞÜS HASTALIKLARI

23-24 Kasım 2019, Divan Otel, Gaziantep

Prevalans

- Global prevalans % 11.7
- Evre 2 ve üstü prevalans % 10.1 (% 11.8 erkeklerde, % 8.5 kadınlarda)
- Hiç sigara içmemişlerde % 3-11
- Dünyada 2010 yılında 384 milyon KOAH
- Yılda 3 milyon ölüm , 2030'da bu sayı 4.5 milyon

KOAH, her yıl akciğer kanseri ve HIV'nin birlikte neden olduğundan daha fazla insanın ölümüne neden olmaktadır



2016 yılında KOAH hastalığına bağlı 3 milyon ölüm meydana gelirken 1.7 milyon kişi torasik kanserlerden ve 1 milyon kişi HIV yüzünden hayatını kaybetmiştir¹

Source: Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. Geneva, World Health Organization; 2018.

HIV: insan immün yetmezlik virüsü

Reference: 1. World Health Organization. Global health estimates 2016. Available at: [http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)) (Accessed November 2018).

KAOH'da Artan Morbidite ve Mortalitenin Nedenleri

- Önleme ile ilgili programlarda yetersizlik
- Tanı da yetersizlik
- Mevcut tedavilerin etkinliğinde yetersizlik
- Uygun ilaç seçiminde yetersizlik

GOLD



COPYRIGHTED MATERIAL- DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

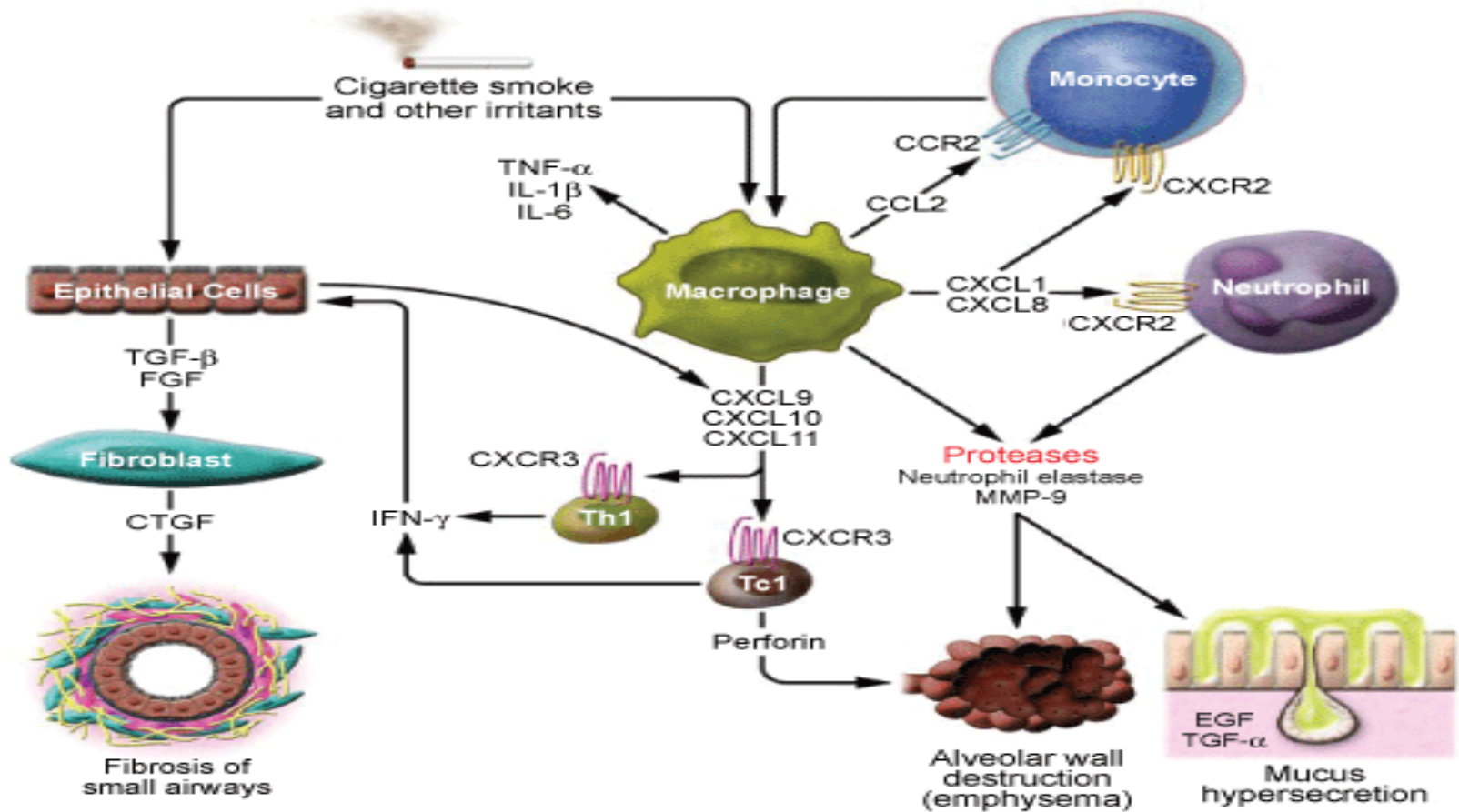
**Global Strategy for the Diagnosis, Management, and
Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**

2020 REPORT

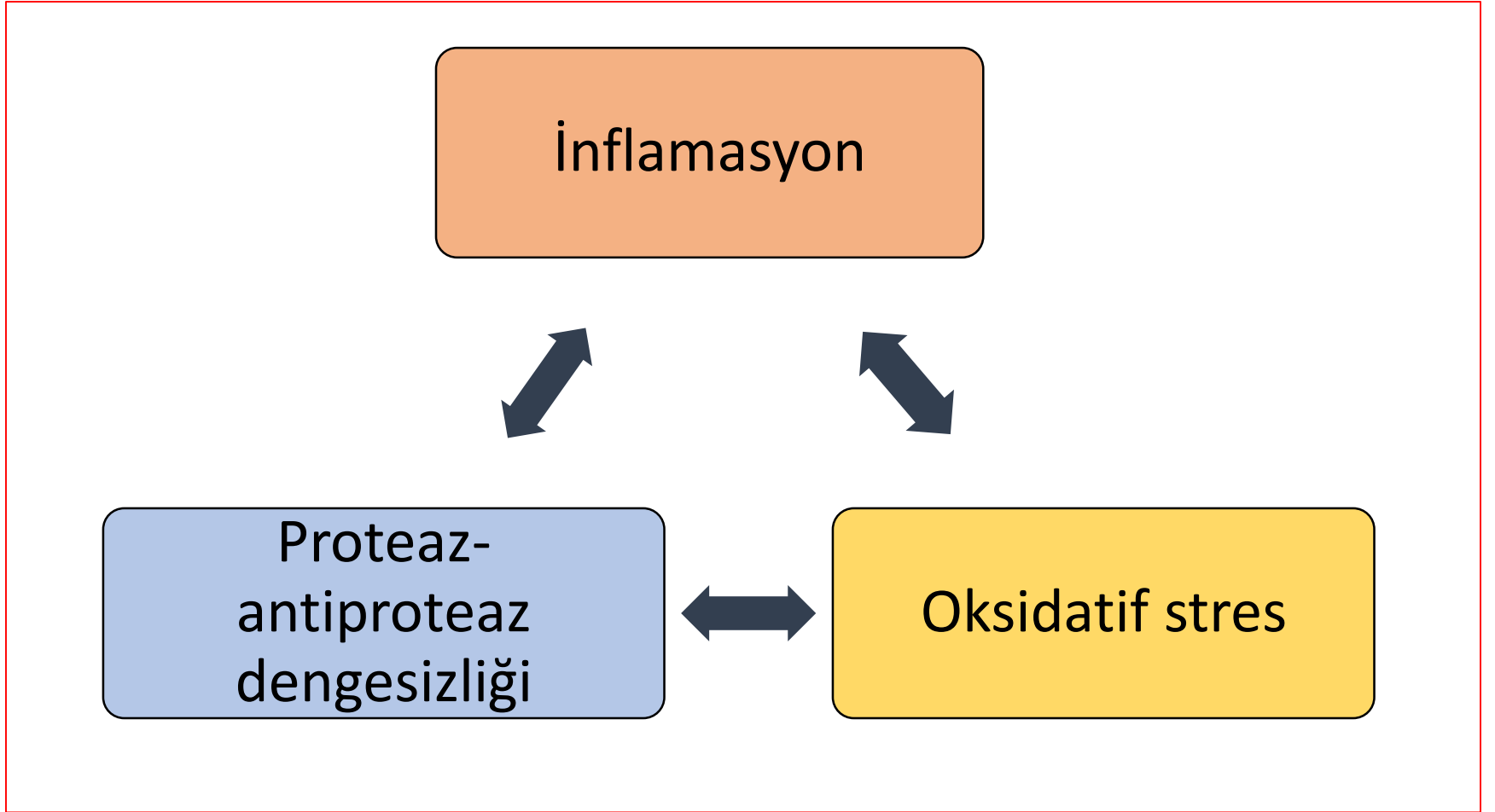
DESCRIPTION OF LEVELS OF EVIDENCE

EVIDENCE CATEGORY	SOURCES OF EVIDENCE	DEFINITION
A	Randomized controlled trials (RCTs)	Evidence is from endpoints of well-designed RCTs that provide consistent findings in the population for which the recommendation is made without any important limitations.
	Rich body of high quality evidence without any significant limitation or bias	Requires high quality evidence from ≥ 2 clinical trials involving a substantial number of subjects, or a single high quality RCT involving substantial numbers of patient without any bias.
B	Randomized controlled trials (RCTs) with important limitations	Evidence is from RCTs that include only a limited number of patients, post hoc or subgroup analyses of RCTs or meta analyses of RCTs.
	Limited Body of Evidence	Also pertains when few RCTs exist, or important limitations are evident (methodologic flaws, small numbers, short duration, undertaken in a population that differs from the target population of the recommendation, or the results are somewhat inconsistent).
C	Non-randomized trials Observational studies	Evidence is from outcomes of uncontrolled or non-randomized trials or from observational studies.
D	Panel consensus judgment	Provision of guidance is deemed valuable but clinical literature addressing the subject is insufficient.
		Panel consensus is based on clinical experience or knowledge that does not meet the above stated criteria.

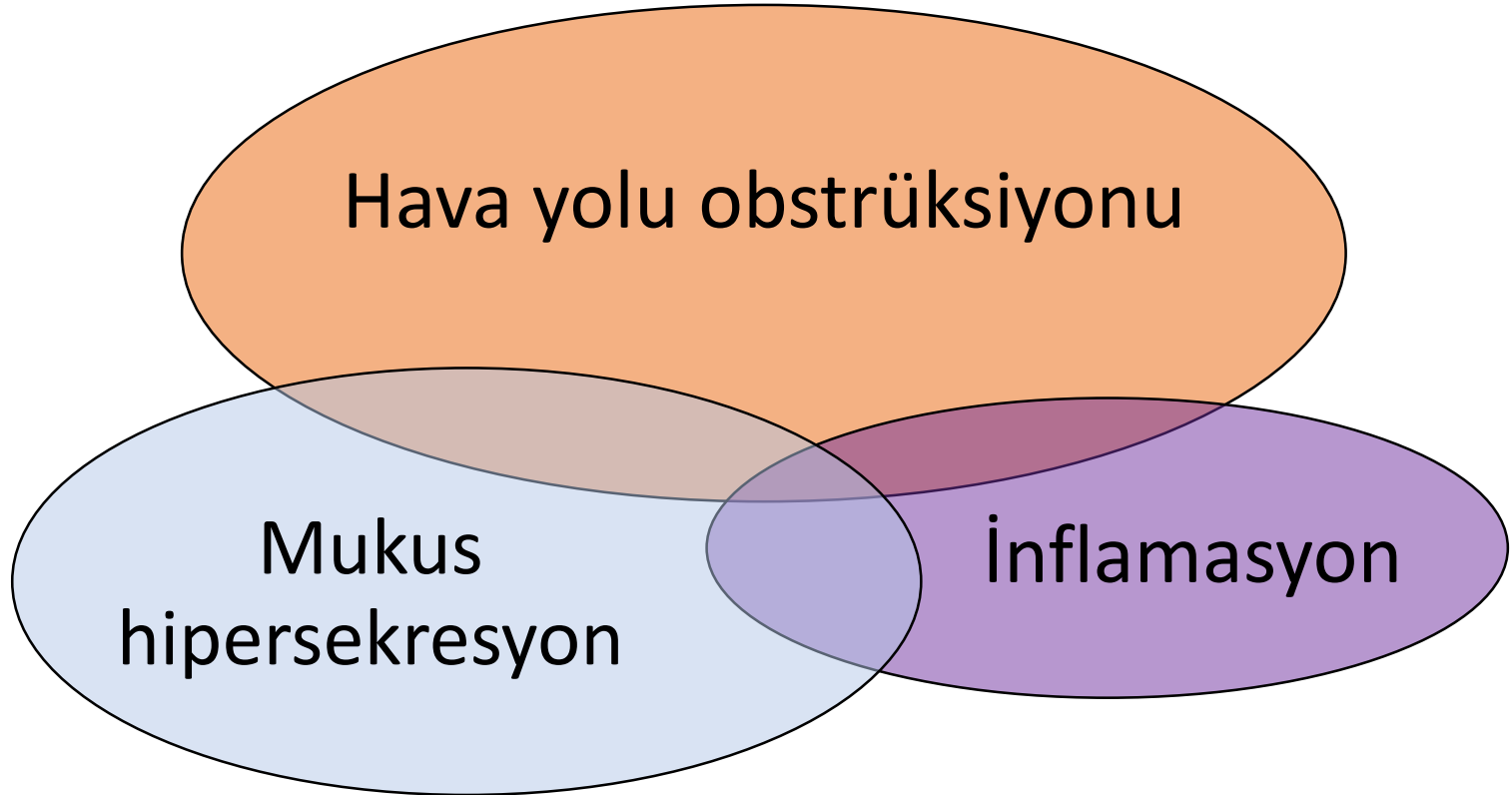
KOAH Patogenezi ve Patofizyolojisi



KOAH'da Tedavi Hedefinde Patogenez

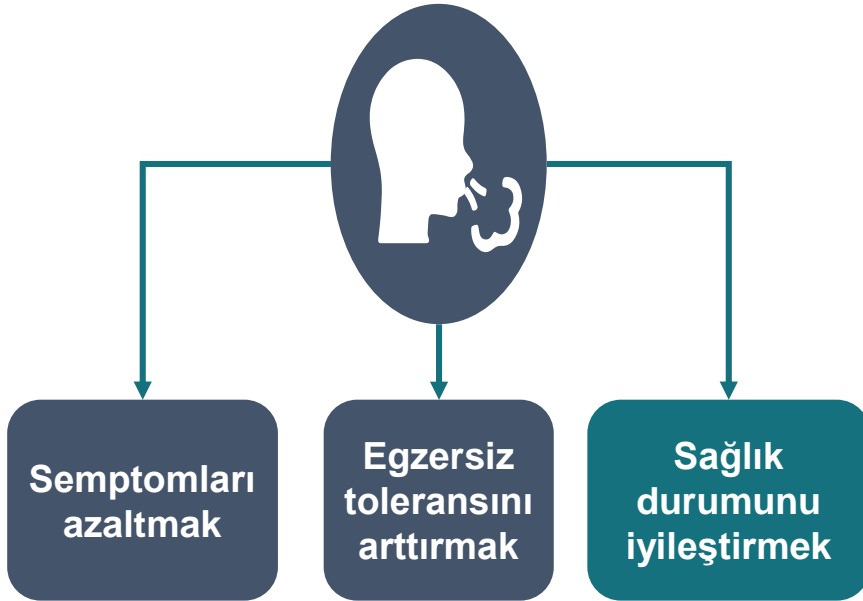


Mevcut Tedavinin Hedefindekiler: Patofizyoloji

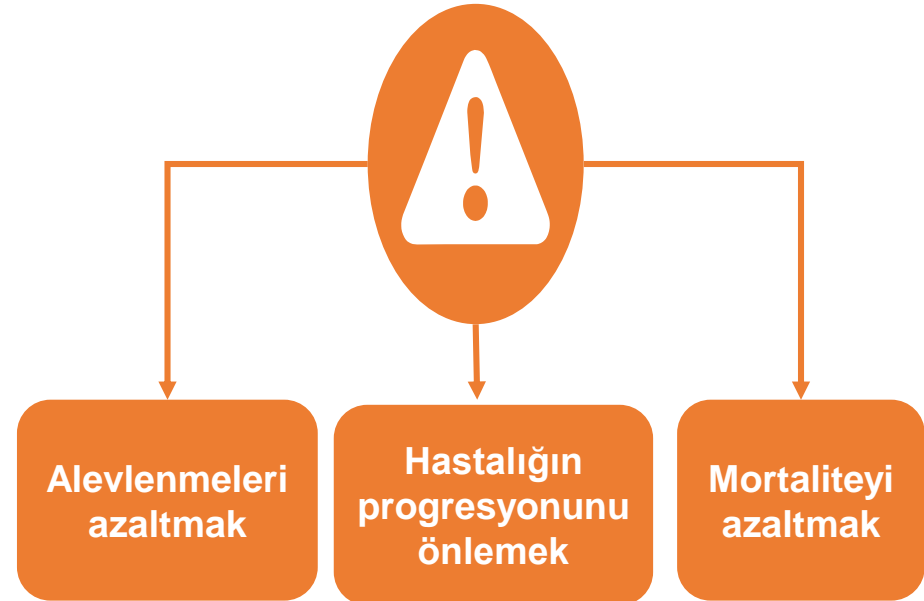


Stabil KOAH'da Tedavinin Hedefleri

Semptomların Azaltılması



Riskin Azaltılması



COMMONLY USED MAINTENANCE MEDICATIONS IN COPD*

Generic Drug Name	Inhaler Type	DELIVERY OPTIONS			Duration Of Action
		Nebulizer	Oral	Injection	
BETA₂-AGONISTS					
SHORT-ACTING (SABA)					
Fenoterol	MDI	✓	pill, syrup		4-6 hours
Levalbuterol	MDI	✓			6-8 hours
Salbutamol (albuterol)	MDI & DPI	✓	pill, syrup, extended release tablet	✓	4-6 hours 12 hours (ext. release)
Terbutaline	DPI		pill	✓	4-6 hours
LONG-ACTING (LABA)					
Arformoterol		✓			12 hours
Formoterol	DPI	✓			12 hours
Indacaterol	DPI				24 hours
Olodaterol	SMI				24 hours
Salmeterol	MDI & DPI				12 hours
ANTICHOLINERGICS					
SHORT-ACTING (SAMA)					
Ipratropium bromide	MDI	✓			6-8 hours
Oxipropium bromide	MDI				7-9 hours
LONG-ACTING (LAMA)					
Aclidinium bromide	DPI, MDI				12 hours
Glycopyrronium bromide	DPI		solution	✓	12-24 hours
Tiotropium	DPI, SMI, MDI				24 hours
Umeclidinium	DPI				24 hours
Glycopyrronium					12 hours
Revafenacin		✓			24 hours
COMBINATION SHORT-ACTING BETA₂-AGONIST PLUS ANTICHOLINERGIC IN ONE DEVICE (SABA/SAMA)					
Fenoterol/ipratropium	SMI				6-8 hours
Salbutamol/ipratropium	SMI, MDI				6-8 hours
COMBINATION LONG-ACTING BETA₂-AGONIST PLUS ANTICHOLINERGIC IN ONE DEVICE (LABA/LAMA)					
Formoterol/aclidinium	DPI				12 hours
Formoterol/glycopyrronium	MDI				12 hours
Indacaterol/glycopyrronium	DPI				12-24 hours
Vilanterol/umeclidinium	DPI				24 hours
Olodaterol/tiotropium	SMI				24 hours
METHYLXANTHINES					
Aminophylline			solution	✓	Variable, up to 24 hours
Theophylline (SR)			pill	✓	Variable, up to 24 hours
COMBINATION OF LONG-ACTING BETA₂-AGONIST PLUS CORTICOSTEROID IN ONE DEVICE (LABA/ICS)					
Formoterol/beclometasone	MDI, DPI				12 hours
Formoterol/budesonide	MDI, DPI				12 hours
Formoterol/mometasone	MDI				12 hours
Salmeterol/fluticasone	MDI, DPI				12 hours
Vilanterol/fluticasone furoate	DPI				24 hours
TRIPLE COMBINATION IN ONE DEVICE (LABA/LAMA/ICS)					
Fluticasone/umeclidinium/vilanterol	DPI				24 hours
Beclometasone/formoterol/glycopyrronium	MDI				12 hours
PHOSPHODIESTERASE-4 INHIBITORS					
Roflumilast			pill		24 hours
MUCOLYTIC AGENTS					
Erdosteine			pill		12 hours
Carbocysteine†			pill		
N-acetylcysteine†			pill		

TABLE 3.3

*Not all formulations are available in all countries. In some countries other formulations and dosages may be available. † Dosing regimens are under discussion. MDI = metered dose inhaler; DPI = dry powder inhaler; SMI = soft mist inhaler.

Günümüzde KOAH Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

- **Bronkodilatörler**

- *LABA
 - *LAMA

LABD

- *SABA
 - *SAMA

SABD

- **Metilksantinler**

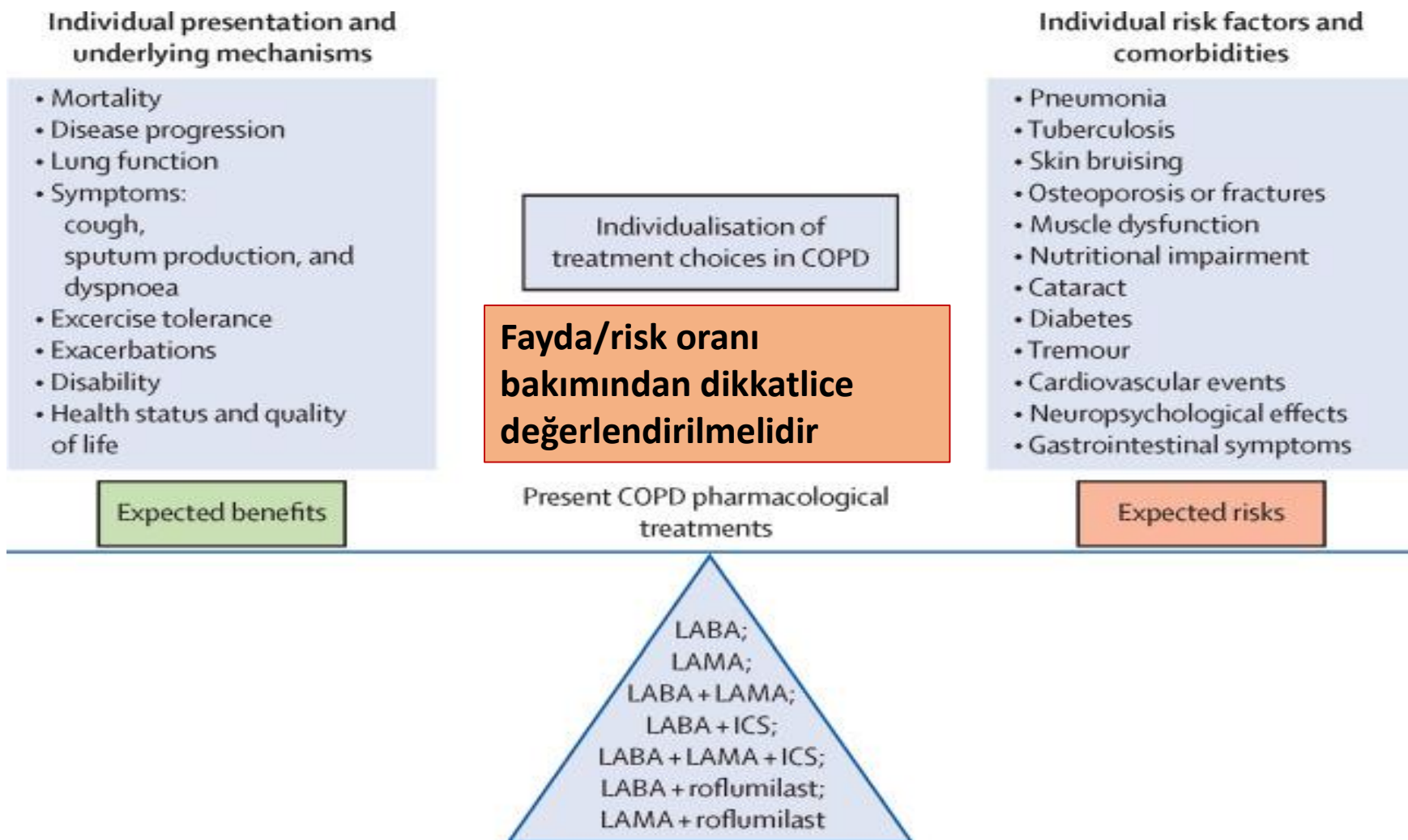
- **Antiinflamatuvarlar**

- *ICS

- *PDE inhibitörleri

- **Mukoaktif Ajanlar**

KOAH'da farmakolojik tedavi seçimi



Bronkodilatör İlaçların Beklenen Faydaları

- Bronkodilatörler semptom yönetiminin merkezindedirler ve düzenli kullanımda semptomları önler ya da azaltırlar (A)
- Düzenli ve gereğinde SABA/SAMA kullanımı semptomları ve FEV1'i iyileştirir (A)
- SABA/SAMA'nın kombine kullanımı semptomları ve FEV1 iyileştirmede yalnız kullanımlarına göre daha üstündür (A)
- LABAs ve LAMAs, akciğer fonksiyonlarını, dispneyi, sağlık durumunu iyileştirir ve alevlenme oranlarını azaltır (A)
- LAMAs alevlenmeyi azaltmada LABAs a üstündür (A) ve hastane yatışlarını azaltırlar (B)
- LABA/LAMA kombinasyonları semptomları azaltma ve FEV1'i arttırma (A) ve alevlenmeleri azaltma (B) bakımından tek başına kullanımlarına göre üstündür
- Teofilinin bronkodilatör etkisi küçüktür (A) ve orta derecede semptomatik iyileşme ile ilişkilidir

Beta-2 agonistlerin yan etkileri

- Sinüs taşikardisi
- Duyarlı hastalarda kardiyak ritim bozukluğunu presipite edebilir
- Hipokalemi
- Tremor
- Kronik kalp yetmezliği hastalarında istirahatte oksijen tüketimini arttırabilir
- Hem SABAs hem LABAs parsiyel oksijen basıncı hafif düşürebilir ama bu etkinin klinik önemi belirsizdir
- KOAH'da astımda olduğu gibi tek başına beta-2 agonist kullanımı ile akciğer fonksiyonlarında kayıp ya da mortalitede artış arasında ilişki saptanmamıştır

Antikolinergikler

- Zayıf emilirler bu nedenle yan etkileri oldukça sınırlıdır
- En sık karşılaşılan yan etki ağız kuruluğu
- Zaman zaman üriner yan etkiler ortaya çıkmasına rağmen neden sonuç ilişkisini ispatlayan bir veri yoktur
- İpratropium bromür kullanan bazı hastalarda ağızda acı, metalik tat
- İpratropium bromür ile düzenli tedavi edilen hastalarda kardiyovasküler olaylarda küçük bir artış rapor edilmiştir
- Yüz maskesi ile antikolinergik solüsyonların kullanımını akut glokom atağına özellikle solüsyonun direkt göz ile teması sonucu yol açabilir
- Tiotropiumun tedaviye eklenmesinin kardiyovasküler risk üzerine etkisi gösterilememiştir
- Tiotropiuma göre diğer antikolinergiklerle ilgili güvenlik dataları az olmakla beraber bu grup ilaçların yan etkileri düşük ve genellikle benzerdir

Teofilinin yan etkileri

- Ventriküler ve atrial aritmiler
- GIS yan etkileri
 - *iştasızlık
 - *bulantı
 - *kusma
 - *GÖR

Santral sinir sistemi

baş ağrısı
uykusuzluk
irritasyon
konvülzyon

İlaç etkileşimleri

- Digoksin
- Kumadin
- Simetidin
- Eritromisin
- Rifampisin

Teofilin klirensini etkileyen faktörler

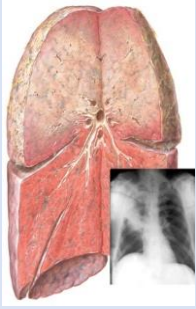
- Yaş
- Sigara kullanımı
- Alkol
- Kalp yetmezliği

Anti-inflamatuvar İlaçların Beklenen Faydaları

- Orta-çok ağır KOAH'lılarda bir ICS'nin LABA ile kombinasyonu akciğer fonksiyonlarını ve sağlık durumunu iyileştirme, alevlenmeleri azaltma bakımından bu bileşenlerin yalnız kullanımına üstündür (A)
- ICS/LABA/LAMA kombinasyonu, LABA/ICS, LABA/LAMA veya tek başına LAMA'ya göre semptomları, sağlık durumunu ve akciğer fonksiyonlarını iyileştirme ve alevlenmeleri azaltma bakımından üstündür
- PDE4 inhibitörleri, FEV1 < %50, kronik bronşiti ve sık alevlenmesi olan hastalarda;
 - *akciğer fonksiyonlarını iyileştirir, orta ve ağır alevlenmeleri azaltır
 - *LABA/ICS kullanan hastalarda da tedaviye eklenmesi akciğer fonksiyonlarını iyileştirir ve alevlenmeleri azaltır
- Uzun dönem (bir yıla kadar) azitromisin ya da eritromisin kullanımı alevlenmeleri azaltır
- Mukolitikler seçilmiş hastalarda alevlenmeleri azaltabilir

KOAH'da ICS Kullanımıyla İlişkili Riskler

ICS-temelli tedavi ajanları, hastalarda yan etki riskinin artışıyla ilişkilendirilmiştir:¹⁻⁵



Pnömoni



Osteoporoz ve
Kemik kırıkları



Diyabet
başlangıcı ve
ilerlemesi

- *Orofaringeal kandidiazis
- *Mikobakteriyal infeksiyonlar
- *Katarakt, glokom
- *kolay morarma

Referanslar:

1. Barnes P.J. Inhaled Corticosteroids in COPD: A Controversy. Respiration 2010; 80: 89–95.
2. Suissa S, Barnes PJ. Inhaled corticosteroids in COPD: the case against. Eur Respir J 2009; 34: 13–16.
3. Cates C. Inhaled corticosteroids in COPD: quantifying risks and benefits. Thorax 2013; 68: 499-500.
4. Price D, Yawn B, Brusselle G, Rossi A. Risk-to-benefit ratio of inhaled corticosteroids in patients with COPD Prim Care Respir J 2013; 22(1): 92-100.
5. Suissa S, Kezouh A, Ernst E. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. Am J Med 2010; 123: 1001-1006.

Roflumilast Yan Etkileri

- Diare
- Bulantı
- İştahsızlık
- Kilo kaybı
- Karın ağrısı
- Uyku bozukluğu
- Baş ağrısı

Farmakolojik tedavi seçimi

- Semptomların şiddeti ve alevlenme riskine göre bireysel olmalı
- Yan etkiler
- Komorbiditeler
- İlacın fiyatı ve ulaşılabilirliği
- Hastanın cevabı ve tercihi

Komobiditeler

- Kardiyovasküler hastalıklar
- İskelet kası fonksiyon bozukluğu
- Metabolik sendrom
- Diyabet
- Osteoporoz
- Anksiyete ve depresyon
- Akciğer kanseri
- Uyku bozuklukları

İnhaler Cihaz Seçimi

- İnhaler cihaz seçimi erişim, maliyet, hekim ve hastanın kullanabilmesi ve tercihine bağlı olmalı
- Cihaz reçetelendiği zaman uygun inhalasyon tekniği gösterilmeli
- İnhalasyon tekniği her vizitte kontrol edilmeli ve doğru kullanımından emin olunmalı

Bronkodilatör İlaçların Kullanımı

- Sürekli dispnesi olan hastalarda LABA and LAMA kısa etkili bronkodilatörlere tercih edilir(A)
- Tedaviye tek uzun etkili ya da dual bronkodilatör ile başlanabilir ancak dispnesi devam eden hastalarda ikinci bronkodilatör ilaç eklenmelidir (A)
- Teofilin uzun etkili bronkodilatörlere erişilemeyen durumlar dışında tercih edilmemeli (A)

Anti-inflamatuar Ajanların Kullanımı-I

- Uzun dönem ICS monoterapisi önerilmemektedir (A)
- Uygun uzun etkili bronkodilatör tedaviye rağmen alevlenme geçiren hastalarda ICS+LABA kombinasyonu düşünülebilir (A)
- LABA+ICS veya LABA/LAMA/ICS ye rağmen sık alevlenme geçiren hastalarda PDE4 inhibitörü düşünülebilir (B)

Anti-inflamatuvar Ajanların Kullanımı-II

- Uygun tedaviye rağmen alevlenme geçiren ve sigarayı bırakmış hastalarda makrolidler düşünülebilir (B)
- Antioksidan mukolitikler sadece seçilmiş hastalarda önerilmektedir
- Oral kslerin uzun dönem kullanımı önerilmemektedir(A)

Diğer Farmakolojik Tedavilerin Kullanımı

- Ağır herediter alfa-1 antitripsin eksikliği olan amfizemli hastalar ,AAT tedavisine aday olabilirler (B)
- Öksürük kesiciler önerilmemektedir (C)
- KOAH'a sekonder gelişen PHT' da, primer PHT için onaylı olan ilaçlar önerilmemektedir (B)

KOAH'ın Değerlendirilmesi

Spirometrik olarak tanıyı kesinleştirir.



Havaakımı kısıtlanmasını değerlendirir



Semptomları/Alevlenme riskini değerlendirir



Postbronkodilatör
FEV1/FVC < 0.70

Spirometri

- Tanı
- Prognostik değerlendirme
- Non-farmakolojik tedavi kararı

	FEV1 % beklenenin
GOLD 1	≥ 80
GOLD 2	50-79
GOLD 3	30-49
GOLD 4	<30

KOMORBİDİTELER

Alevlenme hikayesi

≥2 veya
≥ 1
hospitalizasyon

Hospitalizasyon
olmadan
≤1
alevlenme

Orta ve ağır alevlenme
GOLD 2018

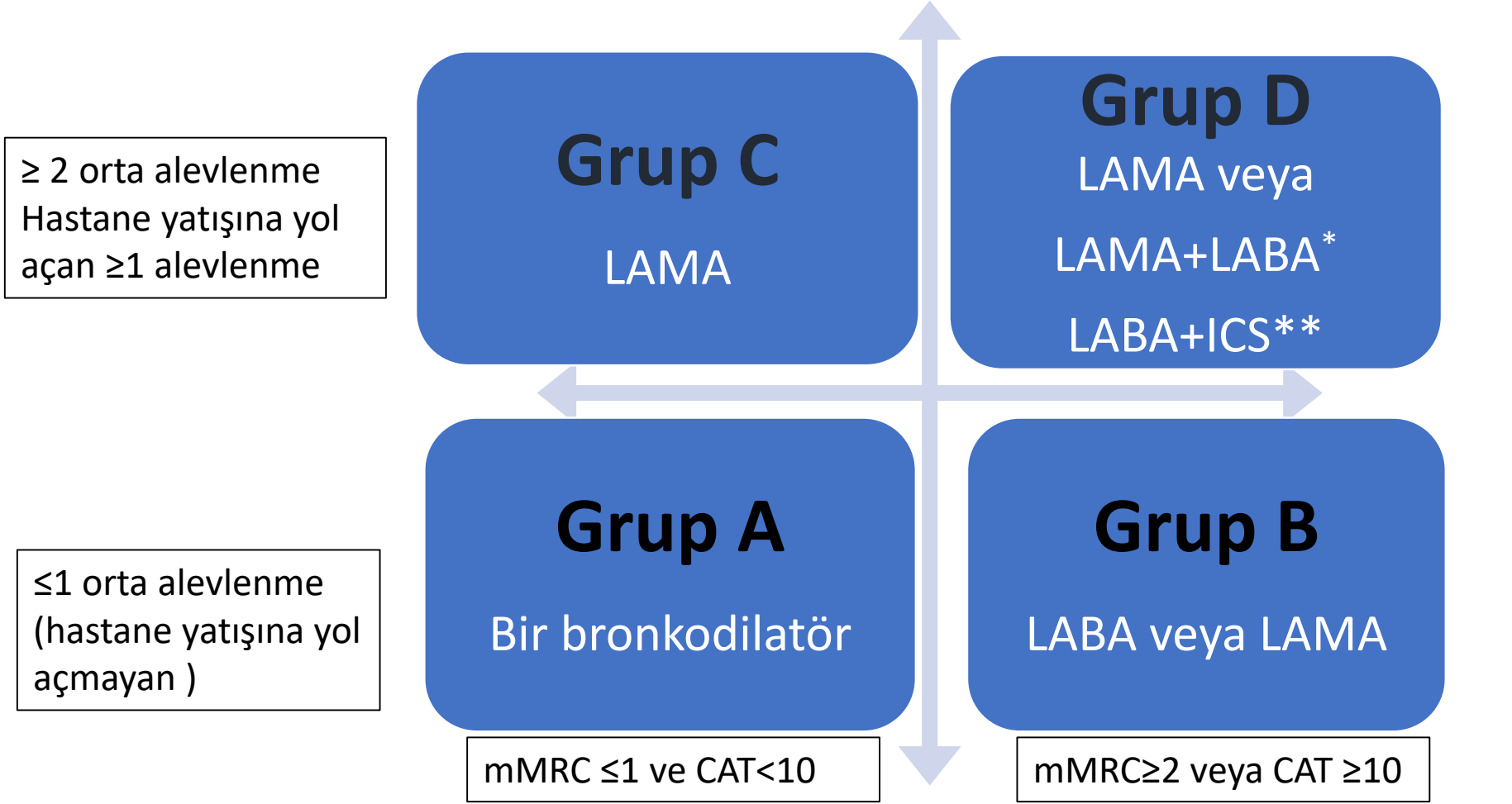
C	D
A	B

mMRC 0-1
CAT < 10

mMRC ≥ 2
CAT ≥ 10

Semptomlar

Başlangıç Farmakolojik Tedavisi (GOLD 2019)



Grup D; daha fazla dispnesi ve egzersiz kısıtlaması olan hastalarda (CAT≥20) LAMA+LABA; eos≥300 veya astım öyküsü olanlarda ICS+LABA başlangıç tedavisi olarak tercih edilebilir

ICS Tedavisi Başlamayı Düşündüren Faktörler

Inhaled corticosteroids in COPD: Friend or foe?

Alvar Agusti, Leonardo M Fabbri, Dave Singh, Jørgen Vestbo, Bartolome Celli, Frits ME Franssen, Klaus F. Rabe, Alberto Papi
European Respiratory Journal 2018; 8

GÜÇLÜ DESTEK	KULLANMAYI DEĞERLENDİR	KULLANMAKTAN KAÇIN
Yatış gerektiren alevlenme öyküsü		Tekrarlayan pnömoni
≥ 2 orta alevlenme	1 orta alevlenme	
Kan eozinofi sayısı ≥ 300	Kan eozinofil sayısı 100-300	Kan eozinofil sayısı <100
Astım öyküsü veya birlikteliği		Mikobakteriyal infeksiyon öyküsü



KOAH Yönetim Döngüsü

Management Cycle

REVIEW (incele)

- *Semptomlar
 - dispne
- *Alevlenmeler

ASSESS(değerlendir)

- *İnhaler teknik ve uyumu
- *Non-farmakolojik yaklaşımlar

ADJUST (ayarla)

- *Escalate (arttır)
- *İnhaler cihazı veya molekülü değiştir
- *De-escalate (azalt)

Takipte Farmakolojik Tedavi

1. Başlangıç tedavisine yanıt uygun ise, tedaviye devam et

2. Başlangıç tedavisine yanıt yok ise,

*Hastada hakim olan tedavi edilebilir özelliği değerlendirin (dispne veya alevlenme)

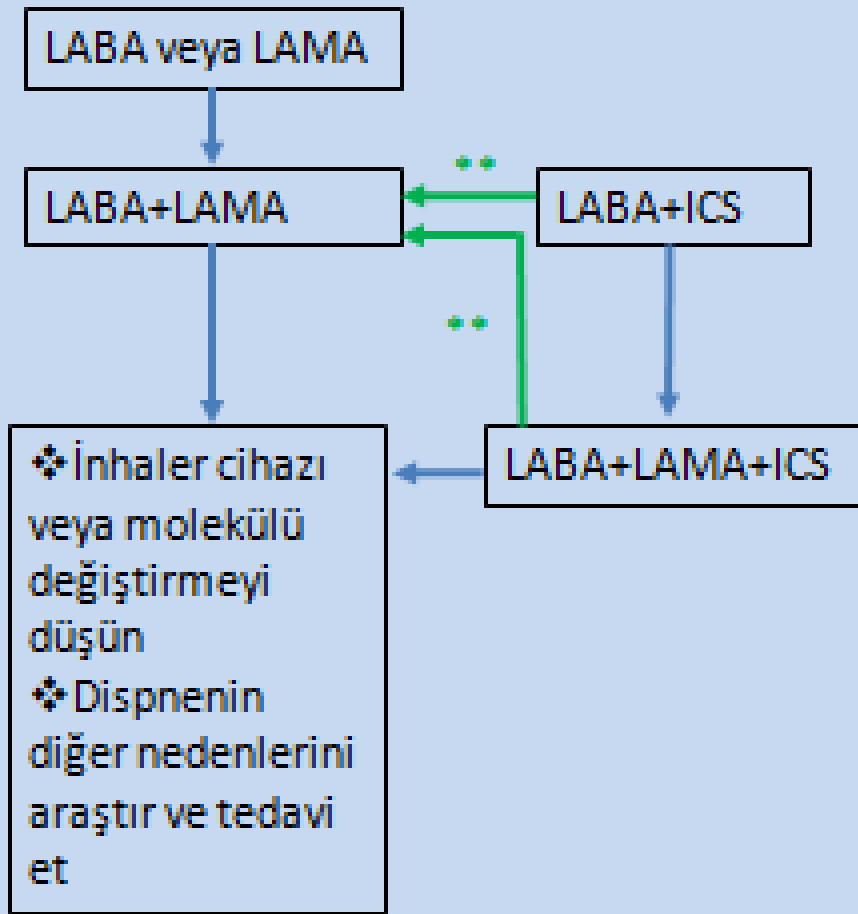
*Şayet hem dispne hem de alevlenme var ise alevlenme yolunu kullanın

*Hastayı mevcut tedavisine uyan kutuya yerleştirip, göstergeyi takip edin

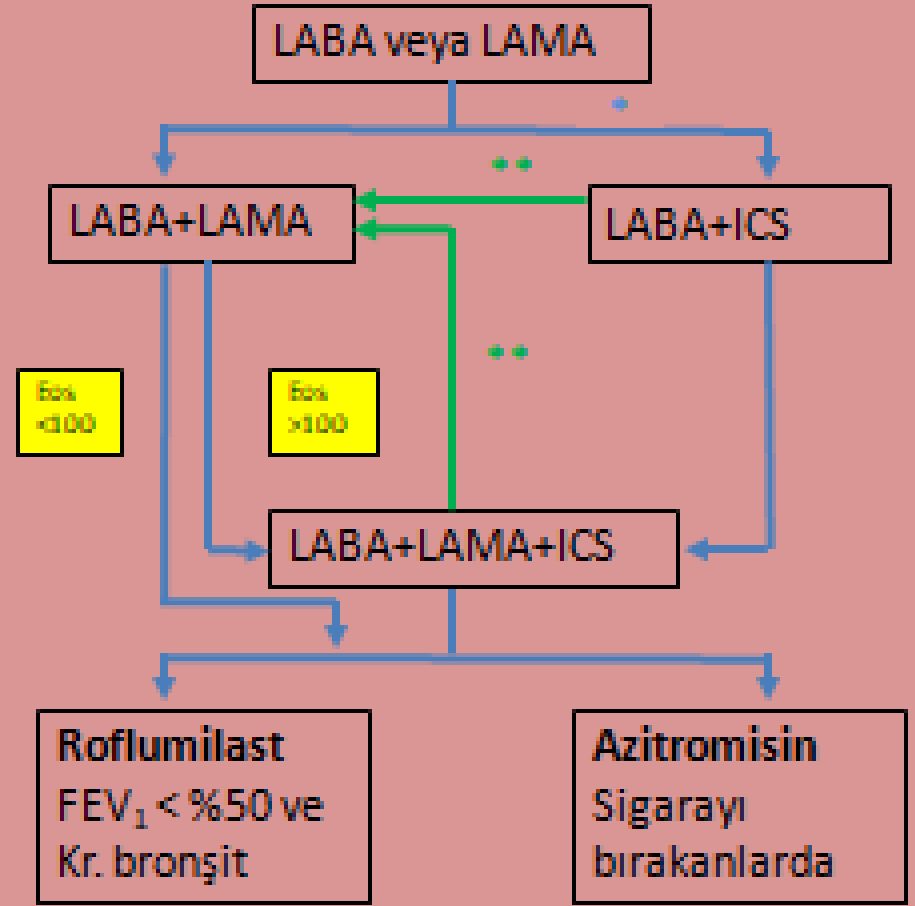
* Bu öneriler tanı sırasındaki ABCD gruplarından bağımsızdır

Takipte Farmakolojik Tedavi

Dispne



Alevlenmeler



*Eos≥300 ve ya eos≥100 ve ≥2 orta alevlenme veya 1 hastane yatışı gerektiren alevlenme

**Şayet ICS yanıtı iyi değilse, pnömoni geliştirse ya da kullanma indikasyonu yoksa, ICS'yi azaltmayı ya da değiştirmeyi düşün.

MANAGEMENT OF COPD

